Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen über das Dosiswirkungsverhältnis verschiedener Adenylverbindungen bei intraarterieller Infusion bei obliterierenden Gefäßerkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sat Pal Aggarwal
aus Ambala (Indien)

München 1959

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen über das Dosiswirkungsverhältnis verschiedener Adenylverbindungen bei intraarterieller Infusion bei obliterierenden Gefäßerkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sat Pal Aggarwal
aus Ambala (Indien)

München 1959

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Seitz
Dekan: Professor Dr. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 8. 1959

Herrn Professor Dr. W. Seitz möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des Referates und Herrn Dr. H. Hess für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung meinen aufrichtigen Dank sagen.

Ferner meinen aufrichtigen Dank an alle meine sehr verehrten Herren Lehrer und Professoren.

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
II.	Chemie	2
III.	Literatur	4
IV.	Eigene Untersuchungen	9
V.	Venenstauungsplethysmographie	12
VI.	Auswertung der gemessenen Kurven	15
VII.	Unsere Ergebnisse	16
VIII.	Diskussion	23
IX.	Zusammenfassung	27
X.	Graphische Darstellungen	33
XI.	Literaturverzeichnis	37
XII.	Lebenslauf	39

I. EINLEITUNG

In der letzten Zeit kommen in zunehmendem Maße Patienten mit organischen peripheren Durchblutungsstörungen zur Behandlung. In Untersuchungen eines Arbeitskreises der Medizinischen Poliklinik München konnte nachgewiesen werden, daß die heute noch weitgehend übliche Behandlung dieser Durchblutungsstörungen mit Vasodilatantien in allgemeiner Anwendung wirkungslos ist (Hess). Dagegen hat sich die direkte Injektion von Vasodilatantien in die erkrankten Arterien bewährt. Am wirksamsten erwiesen sich (nach den Untersuchungen von Heß) Adenylverbindungen. Die gefäßerweiternde Eigenschaft der Adenylverbindungen wurde erstmals im Jahre 1929 von Drury und Szent-Gyorgyi bekanntgegeben. Seither erschienen mehrere Arbeiten von anderen Autoren.

In der vorliegenden Arbeit haben wir versucht, das Dosiswirkungsverhältnis und die maximal wirksame Dosis bei folgenden 7 Adenylverbindungen bezw. Kombinationen festzustellen:

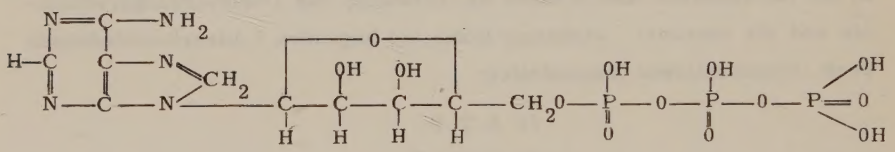
1) A.T.P.
2) B.M. 31
3) Laevadenyl
4) A.D.P.
5) A.M.P.
6) A.D.N.
7) Adenopurin

Ferner wurde damit verglichen die Wirksamkeit von inaktiviertem Kallikrein.

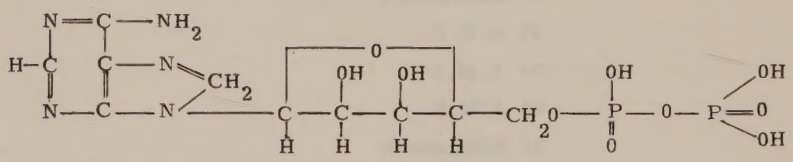
II. CHEMIE

Nucleoproteide sind eine komplizierte Zusammensetzung von Eiweißkörpern und Nucleinsäure. Nucleinsäuren kommen nicht frei, sondern als Nucleoproteide vor. Je zellreicher ein Organ ist, um so mehr Nucleinsäure enthält es. Polynucleotide, die durch die völlige Abspaltung des Eiweißes aus den Nucleoproteiden erhalten werden, sind sauer und phosphorreich und lassen sich mit Säurehydrolyse schrittweise in Tetranucleotide bis zu den letzten Bausteinen der Nucleinsäure, den Mononucleotiden, spalten. Die Bausteine für Hefe- oder Pflanzennucleinsäure sind die Basen Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil, Phosphorsäure und d-Ribose. Tierische Nucleinsäure hat anstelle des Uracils Thymin, anstelle der d-Ribose eine d-Ribodesose.

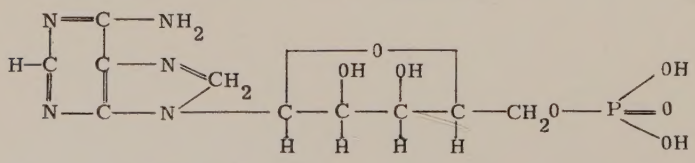
A.T.P. (Adenosindiphosphorsäure)



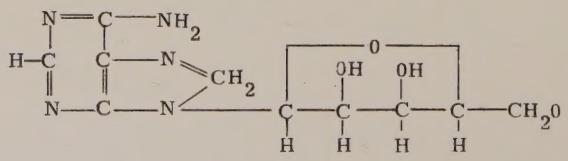
A.D.P. (Adenosintriphosphorsäure)



A.M.P. (Adenosinmonophosphorsäure)



A.D.N. (Adenosin)



BM-31 (Biochemica Mischung Nr. 31):

stellt ein aus verschiedenen Nukleotiden zusammengesetztes Labor-Präparat dar. Das Präparat enthält je ccm: 2 mg Adenosinphosphate, vornehmlich A.T.P., und zwar in Form der Natrium Salze. Des weiteren sind enthalten 1 mg Guanosinmonophosphat (Guanylsäure=GMP) und 1 mg Inosinmonophosphat (Inosinsäure=IMP). Die Lösung ist blutisotonisch, die Sterilität ist durch Zusatz von PCMC (Parachlormetakresol) gewährleistet. Zum Lösen wird 5 oder 10%igen Laevosan genommen.

Adenopurin:

enthält je 2 ccm: 20 mg Adenosin und 265 mg ß-Oxypropyltheophyllin, d.h. in einem 1 : 13 Verhältnis.

Laevadenyl:

ist eine Lösung von 3 mg A.T.P. (Adenosintriphosphat) und seiner biologischen Vorstufen (A.D.P., A.M.P.) in 20%igen Laevosan.

Inaktiviertes Kallikrein:

ist das aktive Kallikrein, gebunden an einen aus tierischen Drüsen gewonnenen Inaktivator. Die chemische Konstitution ist noch nicht bekannt.

III. LITERATUR

Lipmann vergleicht den Phosphatkreislauf im Stoffwechsel mit einer Maschine, die elektrischen Strom erzeugt; ebenso wie der elektrische Strom für die verschiedensten Zwecke verwertet werden kann, kann der "Phosphatstrom" ganz verschiedene Arbeiten leisten:

er spielt bei der mechanischen Arbeit und bei zahlreichen Synthesen eine ausschlaggebende Rolle. Die Bedeutung des Adenylsäuresystems liegt im intermediären Stoffwechsel beim Kohlehydratabbau während der Muskelkontraktion. Die zur Eiweiß- und Nucleotid-Synthese benötigte Energie bezieht der Zellkern im wesentlichen aus der Spaltung der A.T.P.. Auch die Fette sollen aus dem Darm nur nach vorhergehender Bindung an Phosphat absorbiert werden können.

Die auffälligsten Erscheinungen nach Injektion von Adeninverbindungen oder Nucleinsäuren sind eine Verlangsamung der Herzschlagfolge und Erniedrigung des Blutdruckes (Jarisch), ferner kommt es zu Hemmungen der Darmmuskulatur, während der Uterus erregt wird, also zu deutlich vagotropen Wirkungen der Substanzen. Schließlich erfolgen noch Veränderungen des weißen Blutbildes sowie einige weniger wichtige Effekte, die wir etwas ausführlicher besprechen wollen.
Um ein Wirkungsverhältnis von A.T.P. und A.M.P. festzustellen, machten Fleisch und Weger Registrierungen des Stromvolumens in der arteria ilica communis mittels Thermostromuhr und stellten fest, daß A.T.P. etwa 100 mal stärker wirksam ist als A.M.P.. Letzteres wirkt bereits in einer Konzentration von m/30 000 deutlich gefäßerweiternd und verdoppelt das Stromvolumen bei Verdünnungen von m/7 000. Der Schwellenwert von A.T.P. dagegen liegt ungefähr bei m/5 000 000, während Dosen im Bereich von m/7 00000 das Stromvolumen verdoppeln. Bei Fleisch und Sibul, welche einen Durchströmungsversuch an der Hinterextremität einer narkotisierten Katze mittels Durchblutungsapparat machten, reihen sich die phosphorylierten intermediären Stoffwechselprodukte bezüglich der Wirkungsstärken etwa

so ein wie bei Fleisch und Weger. Fleisch und Domenjoz machen auf den unterschiedlichen Reinheitsgrad von A.T.P. und A.M.P. aufmerksam, vor allem, wenn Verbindungen verwendet werden, die in verschiedenen Fabriken hergestellt wurden. Sie benutzten Substanzen vom gleichen Hersteller und fanden bei ihren Durchströmungsversuchen an der Hinterextremität eines Hundes, daß die verwendete freie Säure A.T.P. 70mal wirksamer war als die entsprechende Molarkonzentration von A.M.P.. Die reine - aus Bariumsalz der Adenosintriphosphorsäure gewonnene A.T.P. ist doppelt so stark wie die freie Säure A.T.P., also 140mal aktiver als A.M.P. Sie fanden für A.M.P. schon bei der Molarkonzentration von m/70 000 auffällige Dilatation.
Die Arbeiten von Deuticke (1932) zeigen, daß der in situ befindliche und der isolierte Uterus des Meerschweinchens durch A.T.P. und seine Abbaustufen stimuliert wird, nur die Inosinsäure erweise sich als inaktiv. Untersuchungen von Barsoum und Gaddum (1935) zeigen, daß der Uterus der Katze und der Ratte erschlafft unter dem Einfluß der Adenosinverbindungen.

Die Adenosinverbindungen bewirken am Herz Bradykardie und eine anfängliche Abnahme der Kontraktionskraft. Fleisch und Weger und Dubois-Ferriere vermuten eine direkte Beeinflussung der Leistung des Herzmuskels durch die Adenosinkörper. Nach Dubois-Ferriere hängt die Wirksamkeit dieser Substanzen vom Grade ihrer Phosphorylierung ab. Rigler und einige andere Autoren berichten in ihren Arbeiten, daß Adenosin auf das Herz wirkungsvoller als die phosphorylierten Verbindungen des Adenosins war. Die Versuche wurden jedoch am tätigen Herzmuskel angestellt. Interessante Ergebnisse zeigt die Arbeit von Embden. Dieser fand, daß die Wirksamkeit der Adenylverbindungen auf das Herz abnimmt mit steigender Phosphorylierung, während die Uteruswirksamkeit mit dieser zunimmt. A.D.N. ist demnach am stärksten herzwirksam und am wenigsten uteruswirksam. Für die Herzwirksamkeit sieht er die Ursache in der leichten Abspaltbarkeit der Aminogruppe.

Die Versuche von Dubois-Ferriere mit A.T.P., A.M.P. und Adenosin zeigen, daß das Froschherz besonders für A.T.P. sehr empfindlich ist. Es zeigt mit Lösungen von einem Gehalt von 1 γ, gelegentlich schon mit 0,2 und 0,1 γ ein auch für den Nachweis brauchbares, sehr charakteristisches Verhalten emphotoner Art.

Die Coronargefäße sollen gegen die Adenosinverbindungen bedeutend empfindlicher sein als die übrigen Gefäße des Körpers (Drury 1934). Adenosin wirkt etwa 20mal so stark wie eine entsprechende Menge von Amylnitrit sowohl bei normalen als auch bei unter der Wirkung spezifisch gefäßkrampferzeugender Mittel stehenden Gefäßen. Auf die Coronargefäße sollen nach Drury A.D.N. stärker wirken als die phosphorylierten Stufen, die sich sonst bei peripheren Gefäßen als intensiver wirksam erwiesen. Parnas und Ostern fanden, daß Adenosin im Vergleich zu seinen verschiedenen Phosphorylierungsstufen bei bestimmten Tierarten keine Verstärkung des Herzschlags zur Folge hat. Coronarstrom-Messungen von Wedd am Kaninchenherz fanden, daß A.D.N. etwas stärker aktiv ist als A.M.P. Drury und Szent-Gyorgyi fanden am Herzen ihrer Tiere, daß das vollkommen dephosphorylierte A.D.N. 1 1/2 mal wirksamer ist als gleichprozentige konzentrierte A.M.P. Drury und Wedd fanden am excidierten, mit Ringerlösung durchströmten Herzen für Injektionen von 0,1 mg A.D.N. eine Zunahme im Coronarstromvolumen, die gewöhnlich 100 - 250 % betrug. Sie sahen, daß die auf diese Weise erzeugte Dilatation maximal ist und eine höhere Dosis nur die Wirkungsdauer verlängert, nicht aber die Reaktion weiter zu steigern vermag. Auch er fand weiter, daß Muskeladenylsäure (A.M.P.) einen Anstieg im Stromvolumen nur von 2/3 von dem hervorruft, der durch die gleiche Dosis A.D.N. erzeugt wird.

Dem widerspricht die in jüngster Zeit erschienene Arbeit von Wolf und Berne. Diese unternahmen vergleichende Untersuchungen mit den Adenylverbindungen an den Coronargefäßen. Sie fanden A.D.N. und A.M.P. annähernd gleich wirksam, während A.D.P. etwa dieselbe Aktivität wie A.T.P. zeigte. A.D.N. und A.M.P. waren nur ungefähr 1/4 so wirksam wie A.D.N. und A.T.P.

Das Maximum der Coronardurchblutung eines Hundes wurde mit A.T.P. und Dosen von 0, 2 - 0, 3 μ M/Minute erreicht. Größere Dosen als 0, 3 μ M/Minute erzielten keinen weiteren Anstieg mehr im Coronarblutstrom.

Der Blutdruck fällt nach intravenöser Gabe von Adenosin und Adenylsäure. Beim Kaninchen verhält sich die dazu verwendete Menge A.T.P. zu A.M.P. etwa mit 1:5 bis 1:7, die Absolutwerte liegen bei 3 mg A.T.P. und 20 mg A.M.P. Von Adenosin braucht man noch erheblich mehr, kann aber bei genügend hoher Dosis stets eine Blutdruckerniedrigung erzielen (zitiert nach Herbrand und Jaeger).

In der Lunge führen kleine Dosen A.D.N. zu Gefäßdilatation, größere Dosen nach flüchtiger Dilatation zu Kontraktion der Lungengefäße. Hier erwies sich A.T.P. 3mal stärker wirksam als Adenylsäure und Adenosin (Gaddum und Holtz).

Die Niere antwortet auf Adenosinverbindungen mit einer Vasokonstriktion und einer Verminderung ihrer Exkretion (Bennet und Drury, Engelhard und Bajev).

Die isolierte durchströmte Milz wird nach Adenosininjektion kleiner (Marcou 1932).

Die Untersuchungen an menschlichen Placentargefäßen, die nicht innerviert sind, zeigen, daß Adenosin nicht gleichmäßig wirkt (v. Euler 1938).

Duditis und Popjak (1939) im Gegensatz zu Szillard (1925) können selbst mit enormen Nucleinsäuredosen keinen leukaemischen Charakter im Blutbild erzeugen. Sie finden bei einer geringst wirksamen Dosis von 0, 2 g intravenös beim Kaninchen Leukocytose, Linksverschiebung und Retikulocytose.

Im Gegensatz zu den anderen Autoren fand Schoedel keinerlei Unterschiede in der Wirksamkeit von A.D.N., A.M.P. und A.T.P. auf die Durchblutung des Skelettmuskels. Durch all diese Präparate konnte er in äquimolaren Dosen die Muskeldurchblutung um 100 - 170 % steigern. Nach diesen Untersuchungen ist der Phosphorylierungsgrad unwesentlich für die Gefäßwirksamkeit. Er fand auch keinen Einfluß der ersten Injektion auf eine folgende zwei-

te, die jeweils 15 Minuten später gegeben wurde. Rigler sah in seinen Versuchen, A.D.N., A.M.P. und A.T.P. ebenfalls gleichmäßig, schon in kleinsten Dosen von 0,01 mg deutlich durchflußerhöhend.
Zierz und Paczynski haben keinen wesentlichen Unterschied im Wirkungsverhältnis zwischen A.T.P. und A.M.P. durch ihre Hauttemperaturmessungen beobachtet. Wagenmann, Schmidt und Taugner registrierten sogar eine geringere Wirksamkeit bei A.T.P. im Vergleich zu A.D.N. und A.M.P.. Diese Substanzen wurden intravenös bei Tieren injiziert. Sie behaupteten, daß die Ursachen dieser verschiedenen Ergebnisse begründet seien:

1. in der Reinheit der verwendeten Substanzen,
2. der Verwendung verschiedener Tiere als Versuchsobjekt
3. der Anwendung verschiedener Untersuchungsmethoden.

Äquimolare Dosen von A.D.N., A.M.P. und A.T.P. verhielten sich beim Hund, gemessen am Blutdruckabfall, wie 1:1, 3:2,5.

Bei narkotisierten Katzen lag das Verhältnis der molaren Wirkungsstärken von A.D.N. und A.T.P wie 1:5 und 1:20. A.M.P. war nicht stärker als A.D.N.

Interessante Ergebnisse zeigten die Arbeiten von Abaum, Cayle und Shapiro. Sie ergaben, daß der Adenylverbindungs-Blutspiegel sich von Woche zu Woche ändert, im Gegensatz hierzu der Gesamtnucleotidgehalt jedoch konstant bleibt.

IV. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Dosiswirkungsverhältnisse der verschiedenen Adenylverbindungen wurden an Patienten mit peripheren organischen Durchblutungsstörungen durchgeführt. Die Medikamentation erfolgte mittels Dauerinfusion in die Arteria femoralis, wozu eine Motorinjektionsspritze der Firma Braun, Melsungen, verwendet wurde. Die Dosierung der Präparate erfolgte in mg/min.

Mittels des Venenstauungsplethysmographen wurde das Blutstromvolumen in der Wade in cm^3 pro Minute pro 100 cm^3 Gewebe gemessen, wobei dem eigentlichen Versuch eine Bestimmung des Ruhe-Blutstromvolumens (RBS) vorausging. Einzelheiten über die Versuchsanordnung und -durchführung siehe Kapitel V und VI.

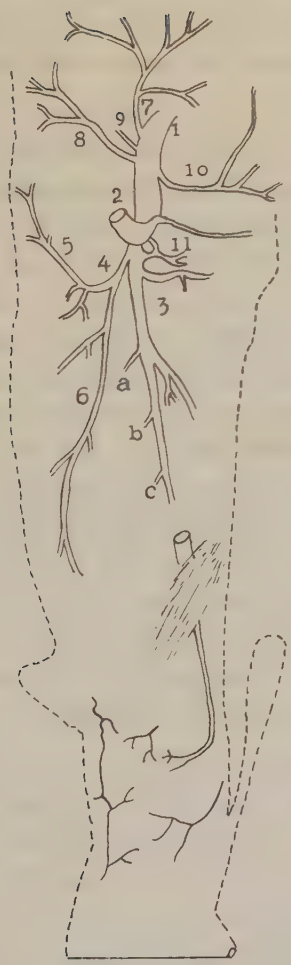
Wir führten 24 Untersuchungen mit 79 Meßreihen durch. Zwei von diesen Versuchen mit 10 Meßreihen sind bei einem Patienten mit normaler peripherer Durchblutung registriet worden. Wegen dieser kleinen Zahl wurden sie in die Statistik nicht einbezogen. Die Mittelwerte der Ergebnisse des Patienten mit normaler peripherer Durchblutung sind in der Abbildung 7 veranschaulicht.

Die individuell verschiedenen Blutströmungsbedingungen durch unterschiedliche Entwicklung des Kollateralkreislaufs der Patienten sowie die jeweils verschiedene Lage der Nadel in der arteria femoralis in bezug auf ihre zahlreichen Äste (s. Abbildung I) lassen es nicht zu, zwei an verschiedenen Patienten bezw. zwei am gleichen Patienten bei zweimaliger Einführung der Injektionsnadel in die Arteria femoralis vorgenommene Meßreihen unmittelbar miteinander zu vergleichen. Wir trugen diesem Umstand in unseren Untersuchungen dadurch Rechnung, daß wir nach Einführung der Injektionsnadel den Patienten ganz ruhig liegen ließen, und dann bei nunmehr unveränderlicher Lage der Nadel im fortlaufenden Versuch die Wirkung mehrerer Präparate am gleichen Patienten prüften. Dabei kam uns die Tatsache zu statten, daß nach Beendigung der intraarteriellen Infusion jeder bisher geprüften gefäßerweiternden Substanz das Blutstromvolumen zum Ruhewert zurückkehrt, bezw. daß jede Dosierungsänderung sofort zu einer Änderung des Blut-

stromvolumens führte. Zwischen den verschiedenen Dosierungen eines Präparates bezw. zwischen den zu verschiedenen Präparaten gehörenden Meßreihen wurde jeweils eine Pause eingelegt. Die Pausen zwischen den verschiedenen Präparaten wurden bis zur Erreichung des RBS durch Infusion von NaCl überbrückt.

Wegen der zeitlichen Ausdehnung der Versuche war es den Patienten nicht zuzumuten, die mit der gleichzeitigen Testung aller 7 Präparate verbundenen Anstrengungen auf sich zu nehmen. Wir mußten uns daher darauf beschränken, jeweils höchstens 5, mitunter jedoch auch nur 2 Präparate gleichzeitig (d.h. genauer hintereinander bei unveränderter Lage der Injektionsnadel) an einem Patienten zu prüfen. In jedem Falle kam A.T.P. zur Anwendung, während die Auswahl der anderen Präparate nach zufälligen Gesichtspunkten erfolgte.

ÄSTE DER ARTERIA ILICA EXTERNA



1. Art. ilica externa
2. Art. femoralis, geschnitten und nach oben geklappt.
3. Art. profunda femoris.
4. Art. Circumflexa femoris fibularis
5. Ramus ascendens art. cirumflexa femoris fibularis
6. Rames descendens art. cirumflexa femoris fibularis.
7. Art. epigastrica superficialis
8. Art. cirumflexa i lium superficiais
9. Art. cirumflexa i lium profunda
10. Art. pudentalis externa
11. Art. cirumflexa femoris tibialis

a.)
b.) Artt. perforantes.
c.)

Abbildung 1:

Entnommen aus T. B. Johnston-J. Whillis, "Grays Anatomy", (S. 803, Abb. 752-753), Longmans, Green & Co., London, Now York, Torento.

V. DIE VENENSTAUUNGSPLETHYSMOGRAPHIE.

Die Plethysmographie wurde von Abramson, Grant und Pearson entwickelt, von Barcroft und Mitarbeitern verbessert. Der Venenstauungsplethysmograph, den wir für unsere Versuche benutzten, wurde von Hess entwickelt.

Er besteht aus einem Plexiglasrohr (a) von 18 cm Durchmesser und 15 cm Länge. Das Innere des Rohres ist mit einer röhrenförmigen Gummimanschette verkleidet, welche wasserdicht an die Ränder des Plexiglasrohres angeschlossen ist, s0 daß ein Raum zwischen dem Plexiglasrohr und der Gummimanschette entsteht. Auf der Unterseite ist das Plexiglasrohr mittels eines Gummischlauches (b) mit einem Wasserzylinder (c) verbunden, oben steht es durch ein 15 cm langes Glassteigrohr (d) mit einem Schreiber (e) in Verbindung. Ferner gehören zu dem Apparat 2 luftdichte Manschetten (M und m), die durch eine Vierhahn-Einrichtung (h) (siehe Abbildung 2) mit einer Sauerstofflasche (f) verbunden sind. Mit dieser Vierhahneinrichtung (h) kann jede von beiden Manschetten M und m einzeln aus einer Sauerstofflasche (f) augenblicklich auf jeden gewünschten Druck aufgeblasen bezw. das Gas daraus wieder abgelassen werden. Zwischen der Manschette M und dem Gaszylinder (f) ist eine Hg-Flasche (g) eingeschaltet, deren Hg-Säule auf 60 mm steht. Sie ermöglicht als Überdruckventil einen konstanten Manschettendruck von 60 mm Hg. Diese ganze Einrichtung ist an einem Tisch montiert, wobei das Plexiglasrohr unter dem Tisch befestigt ist.

Der Patient wird auf einen Untersuchungstisch gelegt, so daß das zu untersuchende Glied (in unserem Falle Unterschenkel) in dem Plexiglasrohr (a) ruht. Jetzt wird die Manschette M am Oberschenkel ziemlich nahe am Knie und Manschette m am Unterschenkel nicht weit vom Fuß befestigt. Zuerst wird der Wasserzylinder (c) bis zum Grad 0 gefüllt und bis 32° C erhitzt. Dann läßt man das Wasser in das Plexiglasrohr fließen, bis die Wasserebene im Steigrohr (d) den Zeiger berührt. Man muß die Gummimembranfalten und die Luftblasen, die im Plexiglasrohr vorhanden sind, entfernen, bevor man mit der Messung beginnt. Dann wird am Wasserzylinder (c) abgelesen, wieviel Wasser zur Füllung des Plethysmographen nötig war. Jetzt

wird die Unterschenkelmanschette (m) auf 220 mm Hg aufgepumpt, eine Minute später wird am Oberschenkel mit 60 mm Hg gestaut. Unmittelbar nach dieser Stauung steigt die Wassersäule im Steigrohr (d) an und läßt die Schreibfeder (e) eine treppenförmig ansteigende Kurve zeichnen. Gleichzeitig läuft die Zeitlinie mit.

Die so entstehenden Diagramme werden später ausgewertet. Nach jeder einzelnen Messung wird die Stauung am Oberschenkel beseitigt, aber die Manschette m bleibt unter 220 mm Druck. Nach jeder Meßreihe wird der Druck aus beiden Manschetten für 3 Minuten aufgehoben und alle Stauungen beseitigt. Für eine Meßreihe werden zwischen 5 und 7 Messungen in Abständen von 30 sec. vorgenommen. Während der einzelnen Messungen muß der Patient sich vollkommen ruhig verhalten; das zu untersuchende Glied soll für die ganze Dauer der Untersuchung nicht bewegt werden. Ein Versuch erstreckte sich durchschnittlich über 2 Stunden.

Die für die intraarteriellen Dauerinjektionen verwendete Motorspritze der Fa. Braun ermöglicht durch abgestufte Injektionsgeschwindigkeiten verschiedene Dosierungen.

Venenstauungplethysmograph .

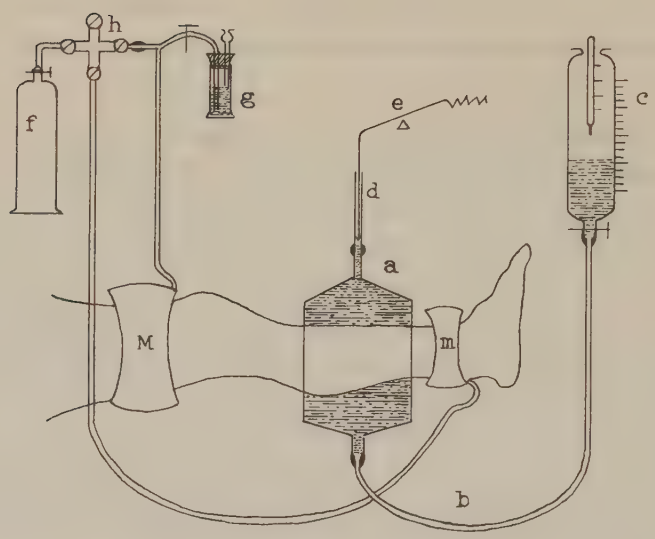


Abbildung 2:

a.) Plexiglasrohr b.) Gummischlauch
c.) Wasserzylinder d.) Glassteigrohr
e.) Schreiber f.) Sauerstofflasche
g.) Hg-flasche h.) Vierhahneinrichtung. (M & m) Luftdichte Manschetten.

VI. AUSWERTUNG DER GEMESSENEN KURVEN

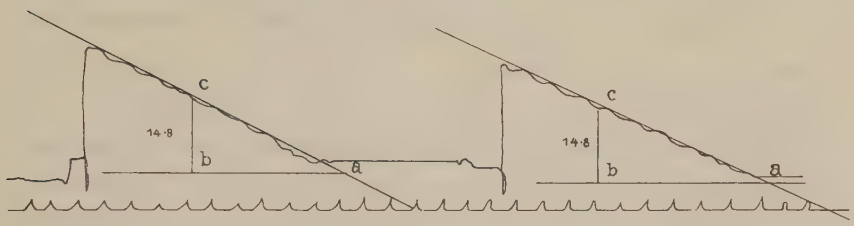


Abbildung 3

Wie die Abbildung 3 zeigt, wurde zuerst an die treppenförmig steigende Kurve eine Tangente gelegt. Dann wurde eine Parallele zu der Zeitlinie angebracht, die die Tangente in Punkt a schnitt. Zur Vereinfachung der Umrechnung auf 1 Minute stellten wir zunächst die Volumenzunahme in 6 sec. fest. Mit Hilfe eines Zirkels wurden die 6 sec. von der Zeitlinie auf die Parallele übertragen und ergaben dort die Strecke a-b. Falls die Kurve zu steil war, wurden nur 3 sec. übertragen und dann der gemessene Anstieg mit 2 multipliziert. Zum Schluß wurde eine Senkrechte von Punkt b gezogen, welche die Tangente in Punkt c schnitt. Die Strecke b-c ergab dann den Volumenanstieg in cm.

Die Eichungen des Gerätes ergaben:

1) als Gesamtvolumen des Plethysmographrohres 4 200 ccm, durch Subtraktion der jeweils für die Füllung benötigten Wassermenge bekommt man dann Gliedvolumen im Meßbereich;
2) 1.3 cm Anstieg der Strecke b-c entsprechen 1 cm^3 Volumenzunahme.

Aus diesen Werten wird durch die folgende Formel die Volumenzunahme in ccm^3, pro min, pro 100 cm^3, Gewebe errechnet:

$$\frac{\text{Volumenzunahme } (cm^3) \text{ in 6 sec. } \times 10 \times 100\ (cm^3)}{\text{Gliedvolumen } (cm^3)}$$

VII. UNSERE ERGEBNISSE

Im Laufe der Untersuchungen stellte sich heraus, daß Optimalwirkungen nur mit begrenzten Dosen der Präparate zu erzielen waren und daß Überschreitung einer optimalen Dosis dann meistens zu einer Verminderung des Effektes führte.

1. Der Meßfehler

Die durch eine bestimmte Dosis eines Präparates bewirkte Steigerung des BSV wurde jeweils in einer Reihe von 6-8 Einzelmessungen ermittelt. Als kennzeichnend für die Meßreihe wurde ihr arithmetisches Mittel $\bar{x}$ angesehen.

Andererseits faßten wir die Varianz s^2 der Meßwerte einer Meßreihe als Schätzung des Versuchs-Fehlers auf. Es ergab sich, daß diese Varianzen als homogen anzusehen sind, also eine von der Meßreihe und deren Mittelwert unabhängige Größe besitzen; jedenfalls solange $\bar{x}$ nicht größer ist als 25 cm^3 pro Minute pro 100 cm^3 Gewebe.

Für s^2 errechneten wir als beste Schätzung

$$s^2 = 0'7327$$

bei n = 298 Freiheitsgraden. Hieraus ergibt sich als mittlerer Fehler $s_{\bar{x}}$ des arithmetischen Mittels $\bar{x}$ bei einer Meßreihe von

6 Messungen: $s_{\bar{x}} = 0'349$,

bezw. 8 Messungen: $s_{\bar{x}} = 0'303$.

Im Rahmen der physiologischen Bedingungen der Versuche kann die Meßgenauigkeit somit als ausreichend angesehen werden.

2. Maximal wirksame Dosen und Maximal-Effekte

In Tabelle 1 ist für jeden Probanden und für jedes Präparat diejenige Dosis angegeben, bei der ein Maximal-Effekt erzielt wurde. Das zugehörige Blutstromvolumen (BSV) ist ebenfalls angegeben.

Diejenigen Dosen, zu denen eine <u>höhere</u> Dosierung mit <u>kleinerem</u> Effekt vorlag, sind unterstrichen. Diese Dosen entsprechen somit näherungsweise den kritischen Dosen. Ebenso ist dasjenige BSV unterstrichen, welches dem maximalen, bei diesem Patienten erzielten Effekt entspricht.

(Zur kritischen Beurteilung der Versuche muß bemerkt werden, daß nicht immer die Dosis eines Medikamentes bis zum Überschreiten der kritischen Dosis erhöht wurde. Es ist somit keineswegs ersichtlich, ob überhaupt in jedem Falle eine kritische Dosis auftritt.)

Zum Vergleich der Maximal-Effekte war es notwendig, eine Normierung der erzielten Steigerungen des BSV vorzunehmen. Wir setzten hierzu für jeden Patienten den durch irgend eines der Präparate erzielten maximalen Effekt als 95 % des überhaupt für diesen Patienten erzielbaren Effektes an. Den RBS setzten wir als 5% -Punkt der Skala fest. Für jeden Patienten wurde dann der Maximal-Effekt jedes Präparates in diese prozentuale Skala umgerechnet.

Die Wahl der Fixpunkte der Skala bei 5% bezw. 95% trafen wir, um den Abweichungen nach unten oder oben, die in den Meßreihen zur Bestimmung des RBS und des Maximal-Effektes auftraten, Rechnung zu tragen. Prinzipiell ist die Wahl der Fixpunkte der Skala unerheblich. Die Umrechnung eines BSV in diese Skala kan n nach der Formel

$$p\% = 95 - \frac{90}{E_{Max.} - RBS} (E_{Max.} - BSV)$$

vorgenommen werden, in der $E_{Max.}$ den absoluten Maximal-Effekt, RBS den Ruhe-Blutstrom und BSV das umzurechnende Blutstromvolumen bedeutet.)

In Tabelle 2 sind die umgerechneten Werte, die sogenannten normierten Maximal-Effekte, der in Tabelle 1 aufgeführten Maximal-Effekte jedes Medikamentes angegeben.

Wir errechneten nunmehr Mittelwerte $\bar{x}$ und Varianzen s^2 der normierten Maximal-Effekte und der maximal wirkskamen Dosen jedes Präparates. Das Ergebnis geben die Tabellen 3 wieder.

Der Mittelwert aus den normierten Maximal-Effekten eines Präparates ist ein Maß für den durchschnittlichen Effekt dieses Präparates im Vergleich zu irgendeinem anderen der 8 Präparate.

Als Präparat mit dem durchschnittlich größten Maximal-Effekt erhielten wir B.M. 31. Setzt man den Effekt vom B.M. 31 gleich 1 und bezieht der Effekt der übrigen Präparate hierauf, so erhält man folgende Skala:

B.M. 31	1'00
A.T.P.	0'93
A.M.P.	0'86
A.D.P.	0'73
Adenopurin	0,62
Laevadenyl	0'61
A.D.N.	0'55
Kallikrein	0'54

Ein statistischer Vergleich der Mittelwerte der normierten Maximal-Effekte mittels des STUDENT-Tests ergibt, daß die drei oberhalb der Trennungslinie stehenden Präparate sich hinsichtlich ihres durchschnittlichen normierten Maximal-Effektes nicht wesentlich unterscheiden. Dagegen ist dieser bei allen drei Präparaten wesentlich größer als derjenige eines unterhalb der Trennungslinie stehenden Präparates.

Eine weitergehende statistische Prüfung war wegen der Inhomogenität der Varianzen nicht möglich. Die Größe der jeweiligen Varianz gibt jedoch Aufschluß über die Gleichmäßigkeit, mit der ein Medikament einen normierten Maximal-Effekt von der Größenordnung des mittleren normierten Maximal-Effektes aufweist. Hier zeigt sich B.M. 31 allen anderen Präparaten eindeutig überlegen, A.D.N. dagegen allen anderen Präparaten eindeutig unterlegen. Die übrigen Präparate weisen in der Variabilität ihrer Maximal-Effekte keine wesentlichen Unterschiede auf. Die A.D.P. hat in der vorliegenden statistischen Auswertung ohne Berücksichtigung der Dosierung einen geringeren Maximal-Effekt erzielt als B.M. 31, A.T.P. und A.M.P. Dies könnte zu der Annahme führen, daß diese Stoffe, gemessen an der absoluten Wirkung auf die Durchblutung, weniger effektvoll sind als die vorerwähnten Substanzen. Nach unseren klinischen Beobachtungen trifft es aber nicht zu. Der geringere Maximal-Effekt ist unseres Ermessens vorgetäuscht durch die zu geringe Anzahl von Versuchen mit A.D.P. im Vergleich zur Versuchszahl mit den an-

deren Substanzen.

Mit Laevadenyl, dessen gefäßwirksamer Bestandteil A. T. P. ist, wurden deshalb geringere Maximal-Effekte erzielt, weil bei dem starr festliegenden Lösungsverhältnis von 2 mg A. T. P. in 10 ccm Fructose und der Höchst-Injektionsgeschwindigkeit unseres Infusionsgerätes von 2 ccm / min die optimale A. T. P. Dosis in der Zeit nicht verabreicht werden konnte. Zudem sind die Untersuchungen mit Laevadenyl wiederum zahlenmäßig zu gering, um statistisch gesicherte Aussagen zu ermöglichen.

Hinsichtlich der Dosen mit maximalem Effekt sei nur bemerkt, daß sich auch hier zwei Gruppen von Präparaten deutlich voneinander abheben, nämlich einerseits

A. T. P.
A. D. P.
B. M. 31
Laevadenyl

und andererseits

A. M. P.
A. D. N.
Adenopurin

Während innerhalb dieser beiden Gruppen hinsichtlich der maximal wirksamen Dosen keine statistischen Unterschiede bestehen, unterscheiden sich die beiden Gruppen untereinander wesentlich (STUDENT-Test). (Kallikrein blieb hierbei außer Betracht).

Abbildung 4 stellt den Zusammenhang zwischen maximal wirksamer Dosis und mittlerem normierten Maximal-Effekt dar und veranschaulicht deutlich die oben diskutierten Sachverhalte.

Bemerkung: Da bei den gewählten Dosierungen nicht in jedem Falle die kritische Dosis (falls sie überhaupt auftreten würde) überschritten wurde, liegt es im Bereich der Möglichkeiten, daß der mittlere Maximal-Effekt einzelner Präparate höher liegt als von uns ermittelt. Die obigen Ergeb-

nisse gelten somit nur im Bereich der von uns gewählten Dosierungen.

3. Das Dosierungsverhältnis der Präparate

Zur Bestimmung des Dosierungsverhältnisses der Präparate gingen wir von der Frage aus, wie die einzelnen Präparate zu dosieren sind, um gleichartige Effekte zu erzielen. Dabei legten wir einen Effekt zugrunde, der dem 50%-Effekt in der normierten Skala entspricht. Diese Wahl trafen wir in Analogie zur LD 50 in der Pharmakologie (s. außerdem auch weiter unten).

Bedeutet $E_{Max.}$ wiederum den bei einem Patienten erzielten absoluten Maximal-Effekt (unabhängig vom Präparat) und RBS den Ruheblutstrom, so entspricht ein Blutstromvolumen der Größe

$$E_{50} = \frac{E_{Max.} + RBS}{2}$$

bei diesem Patienten einem 50 %-Effekt in der normierten Skala. Erzielten wir bei einem Präparat mit der Dosis D_1 einen Effekt E_1, der unterhalb dem Effekt E_{50} lag, mit der nächsthöheren Dosis D_2 einen Effekt E_2, der oberhalb E_{50} lag, so nahmen wir an, daß im Bereich zwischen diesen beiden Dosen der Zusammenhang Dosis-Wirkung annähernd ein linearer ist. Dies ist erfahrungsgemäß in der Umgebung eines 50 %-Effektes stets annähernd zutreffend, was unsere Wahl des 50 %-Effektes als Bezugspunkt mit beeinflußt hat. Die dem Effekt E_{50} entsprechende Dosis D_{50} errechneten wir nunmehr aufgrund dieser Annahme durch lineare Interpolation nach der Formel

$$D_{50} = D_1 + \frac{E_{50} - E_1}{E_2 - E_1} \cdot$$

In Tabelle 4 sind die so errechneten Dosen D_{50} für jedes Präparat und jeden Patienten zusammengestellt.

Zu beachten ist dabei, daß wir zur Berechnung der D_{50} nur solche Dosen heranziehen konnten, die unterhalb der maximal wirksamen bezw. der kri-

tischen Dosis lagen.

Abschließend errechneten wir für jedes Präparat Mittelwert $\bar{D}_{50}$ und Varianz s^2 der einzelnen D_{50}. Das Ergebnis dieser Berechnungen gibt Tabelle 5 wieder. Es zeigt sich, daß man im Mittel bei A.T.P. mit der niedrigsten Dosierung auskommt, um die gleiche Wirkung wie bei den anderen Präparaten zu erzielen. Setzt man die A.T.P. Dosis gleich 1, so ergibt sich nachstehende Skala der Dosierungsverhältnisse der einzelnen Präparate in bezug auf A.T.P.

A.T.P.	1'000
B.M.31	1'191
Laevadenyl	1'236
A.D.P.	1'689
A.M.P.	5'662
A.D.N.	7'856
Adenopurin	11'097
Kallikrein	22'638

Es war noch zu prüfen, inwieweit zwischen den mittleren Dosen D_{50} der einzelnen Präparate statistisch gesicherte Unterschiede bestehen. Das Ergebnis der nach dem STUDENT-Test durchgeführten Prüfungen ist nachstehender Tabelle zu entnehmen:

	A.T.P.	B.M.31	Laevad.	A.D.P.	A.M.P.	A.D.N.	Adenop.	Kallikr.
A.T.P.		-	-	-	+	+	+	+
B.M.31			-	-	+	+	+	+
Laevad.				-	+	+	+	+
A.D.P.					+	+	+	+
A.M.P.						+	+	+
A.D.N.							+	+
Adenop.								+
Kallikr.								

Ist die Differenz zwischen den $\bar{D}_{50}$ zweier Präparate statistisch gesichert (mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 2'5 %), so ist diese an der entsprechenden Stelle des Dreieck-Schemas durch ein "+" gekennzeichnet.

Die Varianzen s^2 geben einen Aufschluß über die Gleichmäßigkeit der Wirkung der Präparate. Hier sind eindeutig A. T. P. und B. M. 31 überlegen, während A. D. N. eindeutig die größte Variabilität aufweist. Auch Adenopurin weist eine größere Variabilität als die übrigen Präparate auf, die jedoch immer noch kleiner ist als diejenige von A. D. N. Die Variabilität der Präparate A. D. P., A. M. P. und Kallikrein ist als annähernd gleich anzusehen.

In Abbildung 5 ist das Ergebnis über die $\bar{D}_{50}$ in analoger Form wie die Ergebnisse über die Maximal-Effekte in Abb. 1 dargestellt.

Bemerkung: Da der Effekt E_{50} wesentlich von dem bei einem Patienten erzielten absoluten Maximal-Effekt abhängt, gelten auch für die Ergebnisse über die D_{50} die am Ende von 3 gemachten Einschränkungen.

VIII. DISKUSSION

Unsere Untersuchungen und die statistischen Auswertungen haben zunächst erwiesen, daß die venenstauungsplethysmographischen Blutstromvolumen-Bestimmungen in der Wade hinreichend genau sind, um damit vergleichende Untersuchungen über die Wirksamkeit von verschiedenen Maßnahmen auf die Extremitäten-Durchblutung anzustellen.

Es wurde bis jetzt noch zu wenig darauf hingewiesen, daß maximale Durchblutungssteigerung an optimale Dosierung gebunden ist und ein Überschreiten der optimalen Dosis zu einer Reduzierung des Effektes führen kann (ersichtlich aus Abbildung 6). Diese Reduzierung des Effektes erklären wir damit, daß die Injizierung hoher Dosen einer gefäßerweiternden Substanz in die Femoralarterie bei Patienten mit Femoralis-Obliterationen diejenigen Muskelgebiete relativ stärker erweitert, welche von Femoralis-Ästen oberhalb der Obliteration versorgt werden. Dadurch wird aber der lokale Blutdruck in den die Obliteration überbrückenden Kollateralen gesenkt und der Druckgradient zum Endstrom-Bahngebiet der Wadenmuskulatur reduziert. Auf diese Weise entsteht ein vermindertes Blutstromvolumen in der Wade trotz maximal reduzierter Gefäßwiderstände dort.

Untersuchungen von Heß, bei denen annähernd 1000 A.T.P.-Injektionen oder Infusionen venenstauungsplethysmographisch kontrolliert wurden, zeigten, daß der Maximal-B.S.V.-Anstieg nicht gleich bei Beginn der A.T.P. Injektion eintrat, sondern erst einige Sekunden später. Das Maximal-B.S.V. unter diesen Injektionen war nicht immer gleich groß, der maximale A.T.P.-Wert schwankte bei einzelnen Patienten von Tag zu Tag. In manchen Fällen wurde bei Injizierung der A.T.P. in die Arteria femoralis keine Reaktion beobachtet, sogar ein Abfall des B.S.V. beobachtet. Bei Veränderung der Nadellage konnte dann aber eine Steigerung erreicht werden. Dies ist nach Hess damit zu erklären, daß im ersten Fall die Nadel so lag, daß die Hauptmenge der A.T.P. den Arterien und Arteriolen zugute kam, welche den Oberschenkel versorgen. So wurde der Blutstrom in diese Gefäße abgelenkt. Der Druck in den distal gelegenen Gefäßen sank und führt zu einer Verminderung des B.S.V. im Unterschenkel. Bei Wechsel der Nadellage gelangte A.T.P.

weniger in die Oberschenkelgefäße und mehr in den Unterschenkel, dadurch fiel der Druck in den Kollateralen weniger ab und die vorwiegende Erweiterung der Unterschenkelgefäße konnte in Form einer Steigerung des B.S.V. in der Wade gut zur Wirkung kommen.

Shepherd fand bei seinen Patienten mit obliterierenden Gefäßerkrankungen zweierlei Reaktionstypen. Zum 1. Typ gehören diejenigen Patienten, bei welchen unmittelbar nach der zu Schmerzen führenden Arbeitsleistung die Maximalhyperämie erreicht wurde. Zum 2. Typ gehören diejenigen Patienten, bei welchen sich zunächst ein niedrigeres Blutstromvolumen zeigt; die Maximal-Hyperämie wird erst im Laufe der nächsten 5-10 Minuten erreicht. Der Ablauf der Kurven beim zweiten Reaktionstyp Shepherds erklärt sich so (Hess): Unmittelbar nach der Arbeit sind durch angehäufte lokale gefäßerweiternde Stoffwechselprodukte die Widerstände in den Arteriolen und Kapillaren des Muskelgefäßnetzes sowohl in unmittelbarer Umgebung der Obliteration wie weiter distal davon weitgehend vermindert. Das Blut strömt aber zunächst in das Gebiet nahe der Obliteration ab, dadurch erniedrigt sich der Druck, mit dem dem Gebiet distal das Blut angeboten wird. Es kommt dort zunächst zu keiner Vermehrung, ja manchmal sogar zu einer Reduzierung des Blutstromvolumens. Dabei kann sich das Lumen der tonuslosen Gefäße druckpassiv verengern. In dem Maße, in dem die Blutschuld und damit die Hyperämie im Gefäßgebiet nahe der Obliteration abnimmt, wird dem Gebiet in den distalen Extremitätenabschnitten das Blut mit höherem Druck angeboten und kann so erst vermehrt in die seit der Muskeltätigkeit geöffneten Muskelgefäße dieses Bereiches einströmen. Die Hyperämie hält dann so lange an, bis auch hier die Blutschuld gedeckt ist. Die Annahme einer aktiven Vasokonstriktion ist überflüssig und es wäre auch schwer zu erklären, wie eine solche unzweckmäßige Vasokonstriktion dann dort wieder einer Dilatation weichen sollte. Ob die Patientin auch bei psysiologischen Belastungen (z. B. Gehen) ebenso reagieren wie die von Shepherd bei Muskeltätigkeit in Horizontallage der Extremitäten untersuchten (Typ 2) ist noch nicht geklärt.

Das von uns ermittelte Dosiswirkungsverhältnis

A.T.P. : A.D.P.: A.M.P.: A.D.N.

stimmt ausgezeichnet überein mit jenem von T. H. Frost. Dabei hat T. H. Frost eine ganz andere Berechnungsart zugrunde gelegt. Sie nahm ein lineares Dosis-Wirkungsverhältnis an. Aus graphischen Darstellungen der Versuchsreihen, bei denen wir in unseren Versuchen immer mindestens 2 verschiedene Adenylverbindungen mit Dauerinfusion gegeben haben, las Frost für gleiche Effekte die verschiedene Dosierungshöhe der einzelnen Adenylverbindungen daraus ab.

Sie setzte dann die A. T. P. -Dosierung als 1, 0 und rechnete dafür entsprechende Dosierungswerte der übrigen Adenylverbindungen, die den gleichen Effekt erzielten, Unsere statistische Berechnung dagegen bezog sich auf die Dosen, mit denen eine Steigerung des Blutstromvolumens um 50 % des Maximalwertes erreicht wurde. (Die Berechnungen wurden in Analogie zu der in der Pharmakologie allgemein üblichen Errechnung der Dosis letalis 50 angestellt).

Dosiswirkungsverhältnis

	nach Frost	nach Aggarwal
A.T.P.	1,00	1,000
A.D.P.	1,70	1,689
A.M.P.	5,2	5,662
A.D.N.	7,7	7,856

Aus dieser guten Übereinstimmung ergibt sich nicht nur, daß die angewandte Untersuchungsmethode zur Bestimmung der Dosiswirkungsverhältnisse brauchbar ist, sondern auch, daß beide rechnerischen Wege zu hinreichend genauen Ergebnissen führen. Unsere Untersuchungen stehen weiter in Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die Wolf und Berne mit diesen Substanzen in Tierversuchen bei Infusion in die Coronarien erhielten.

Die Untersuchungen zeigen weiterhin, daß die Kombination von A. T. P. mit anderen gefäßaktiven Adenylverbindungen wie sie in B M 31 enthalten sind bezw. mit Fructose in der Form des Laevadenyl die Gefäßwirksamkeit nicht

steigern. Adenosin allein erwies sich in diesen Versuchen wirkungsvoller als die Lösung von Adenosin in einer ebenfalls gefäßaktiven Purinbase. Der Grund dafür liegt womöglich darin, daß der Purinkörper auch intraarteriell gegeben zur Wirkung im Gesamtkreislauf kommt, dadurch den Blutdruck senkt und so sich ungünstig auf die gefäßerkrankten Gebiete auswirken kann, wie dies Heß grundsätzlich für alle Vasadilatatoren bei systemischer Anwendung nachweisen konnte.

Das inaktivierte Kallikrein hat von allen hier untersuchten Substanzen bei intraarterieller Anwendung bei Patienten mit obliterierten Arterien die geringste Wirksamkeit gezeigt. Deshalb und weil es immer nur in einer eng begrenzten Dosis gegeben werden kann, ist dieser Stoff für die intraarterielle Therapie bei peripheren Durchblutungsstörungen nicht geeignet.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

1.) Die optimale Wirkung mit intraarterieller Infusion bei peripheren Durchblutungsstörungen ist nur mit begrenzten Dosen der Präparate zu erzielen. Ein Überschreiten der optimalen Dosis führt meist zu einer Verminderung des Effektes.

2.) Unsere Untersuchungen haben erwiesen, daß der Venenstauungsplethysmograph von Heß durchaus in der Lage ist, das Blutstromvolumen in der Wade hinreichend zu bestimmen.

3.) Unsere Ergebnisse des Dosiswirkungsverhältnisses von A.T.P., A.D.P., A.M.P. und A.D.N. stimmen mit den Befunden von T.H. Frost trotz verschiedener Berechnungsarten ausgezeichnet überein.

4.) Das Dosiswirkungsverhältnis unserer Präparate in bezug auf A.T.P. ist

A.T.P.	1,000	A.M.P.	5,662
B.M.31	1,191	A.D.N.	7,856
Laevadenyl	1,236	Adenopurin	11,097
A.D.P.	1,689	Kallikrein	22,638

5.) Die optimalen Dosen für die einzelnen Präparate waren

A.T.P.	0,94 mg/min	B.M.31	1,23 mg/min
A.D.P.	0,76 "	Kallikrein	17,33 "
A.M.P.	4,25 "	Adenopurin	4,51 "
A.D.N.	4,63 "	Laevadenyl	0,60 "

6.) Das inaktivierte Kallikrein hat die geringste Wirksamkeit gezeigt. Weil er immer nur in einer eng begrenzten Dosis gegeben werden kann, ist dieser Stoff für die intraarterielle Therapie bei peripheren Durchblutungsstörungen nicht geeignet.

7.) Kombinationen von A.T.P. mit anderen Substanzen, z.B. B.M.31 und Laevadenyl (Fructose) steigern die Gefäßwirksamkeit nicht.

TABELLE 1

Maximal wirksame Dosen und Maximal-Effekte

Patient	A.T.P.		A.D.P.		A.M.P.		A.D.N.		B.M.31		Kallikrein		Adenopurin		Laevadenyl	
	D	BSV	D	BSV	D	BSV	D	BSV	D	BSV	D	BSV	D	BSV	D	BSV
1	0,40	3,54	0,48	3,70												
2	0,53	5,29			4,00	4,04										
3	2,00	4,73			4,00	5,35										
4	0,32	4,76					1,60	4,43								
5	0,80	6,36	0,53	5,17			5,30	2,51								
6	1,00	9,72	1,00	5,50	5,30	10,17	5,30	7,21								
7	0,80	14,70			4,00	10,00										
8	0,80	19,87			4,00	11,76										
9	1,00	21,00					5,00	22,50								
10	0,80	24,94	1,20	23,76			5,30	18,28								
11	1,00	28,20					5,30	37,25								
12	0,80	4,83					5,30	2,43								
13	0,80	5,93					3,30	3,30								
21	2,00	46,90			5,30	33,84			2,00	40,23	20,00	15,02	2,40	19,87		
22	0,48	5,86			4,00	5,18					20,00	4,86	4,00	3,66	0,80	4,06
23	2,00	10,19							1,20	9,88	12,00	7,80	4,00	7,34		
24	0,48	6,76							1,20	9,90	20,00	5,47	5,30	5,39		
25	0,48	7,66							0,48	8,32	12,00	5,75	5,30	7,29	0,40	5,72
26	1,20	9,58	0,80	7,07	3,30	12,06	5,30	3,35	1,20	11,25						
27	0,32	7,74							0,53	11,06						
28	0,60	7,31	0,53	8,08	3,30	13,50							5,30	5,86		
29	2,00	42,38			5,30	36,85			2,00	43,73	20,00	13,86	5,30	44,98		

D : Dosis in mg/min

BSV: Blutstromvolumen in cm pro Minute pro 100 cm Gewebe

TABELLE 2

Patient	A.T.P.	A.D.P.	A.M.P.	A.D.N.	B.M.31	Kallikrein	Adenopurin	Laevadenyl
1	89, 81 %	95, 00 %						
2	95, 00 %		64, 28 %					
3	80, 56 %		95, 00 %					
4	95, 00 %			87, 50 %				
5	95, 00 %	69, 44 %		12, 61 %				
6	90, 49 %	47, 77 %	95, 00 %	65, 08 %				
7	95, 00 %		60, 79 %					
8	95, 00 %		55, 72 %					
9	88, 56 %			95, 00 %				
10	95, 00 %	90, 47 %						
11	71, 86 %			95, 00 %				
12	95, 00 %			37, 50 %				
13	95, 00 %			39, 66 %				
14	95, 00 %		67, 11 %		80, 55 %	27, 53 %	37, 72 %	
15	95, 00 %		79, 73 %			72, 52 %	45, 49 %	54, 50 %
23	95, 00 %				91, 84 %	69, 81 %	64, 87 %	
24	56, 51 %				95, 00 %	41, 78 %	40, 87 %	
25	83, 34 %				95, 00 %	57, 33 %	79, 91 %	56, 89 %
26	72, 03 %	48, 70 %	95, 00 %	14, 13 %	87, 55 %			
27	47, 27 %				95, 00 %			
28	41, 15 %	47, 83 %	95, 00 %					
29	89, 41 %		77, 52 %		92, 31 %	28, 13 %	95, 00 %	

Normierte Maximal-Effekte

TABELLE 3

Mittlere normierte Maximal-Effekte

A	N	$\bar{x}$	s^2
A.T.P.	22	84.36	271.3277
A.D.P.	6	66.53	482.3338
A.M.P.	10	78.51	250.6649
A.D.N.	9	49.61	1.391.2643
B.M.31	7	91.03	28.5863
Adenopurin	7	56.06	599.6381
Laevadenyl	2	55.70	2.8560
Kallikrein	6	49.52	400.5360

Mittlere maximal wirksame Dosen

	N	$\bar{x}$	s^2
A.T.P.	22	0.94	0.3176
A.D.P.	6	0.76	0.0874
A.M.P.	10	4.25	0.6028
A.D.N.	9	4.63	1.7225
B.M.31	7	1,23	0.3735
Adenopurin	7	4.51	1.2448
Laevadenyl	2	0.60	0.0800
Kallikrein	6	17.33	17.0667

Die Maximalwirkung bedeutet dabei nicht individuelles maximales B.S.V. überhaupt, sondern die höchsten B.S.V., die mit den einzelnen Präparaten erzielt wurden. Mit Laevadenyl in einer Dosierung von 0,6 /min. wurde nie das individuelle maximal mögliche B.S.V. erzielt; noch weniger mit 17.33/ min. inaktiviertem Kallikrein.

TABELLE 4

Dosen D_{50}

Patient	A.T.P.	A.D.P.	A.M.P.	A.D.N.	B.M.31	Kallikrein	Adenopurin	Laevadenyl
1	0,151	0,253						
2	0,206		1,431					
3	0,548		2,083					
4	0,168			0,965				
5	0,469	0,382		8,397				
6	0,516	1,022	2,322	4,297				
7	0,562		2,243					
8	0,302		3,619					
9	0,203			1,305				
10	0,373	0,966		4,017				
11	0,670			3,799				
12	0,558			7,067				
13	0,224			3,782				
21	0,483		3,794		0,961	-	3,761	
22	0,253		1,638			8,632	4,286	0,750
23	0,353				0,340	8,595	3,520	
24	0,413				0,351	-	5,786	
25	0,281				0,253	10,067	4,537	0,243
26	0,708	0,908	1,853	-	0,628			
27	0,338				0,184			
28	-	0,541	1,245				7,447	
29	0,672		2,533		0,636	-	1,893	

TABELLE 5

Mittlere D_{50}

	N	$\bar{D}_{50}$	s^2
A.T.P.	21	0.402	0.0308
A.D.P.	6	0.679	0.1082
A.M.P.	10	2.276	0.7308
A.D.N.	8	3.154	5.1902
B.M.31	7	0.479	0.0755
Adenopurin	7	4.461	2.6683
Laevadenyl	2	0.993	0.1285
Kallikrein	3	9.098	0.7046

Abbildung 4:

Zusammenhang zwischen maximal wirksamer Dosis und mittleren normierten Maximal-Effekt.

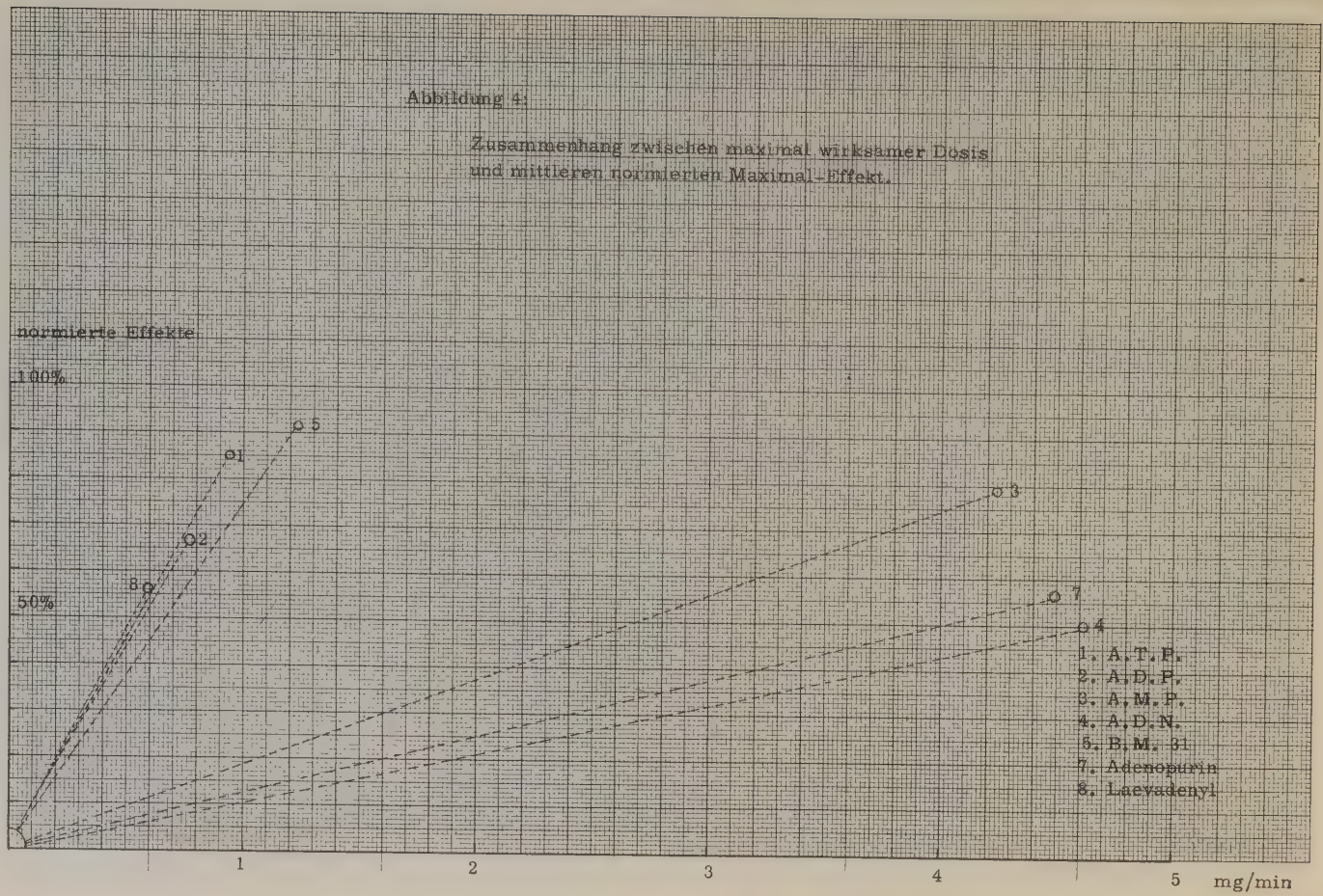


Abbildung 5:

Dosierung, mit der durch die intraarterielle Infusion der einzelnen Präparate 50% Maximal-Effekt (D_{50}) erreicht würde.

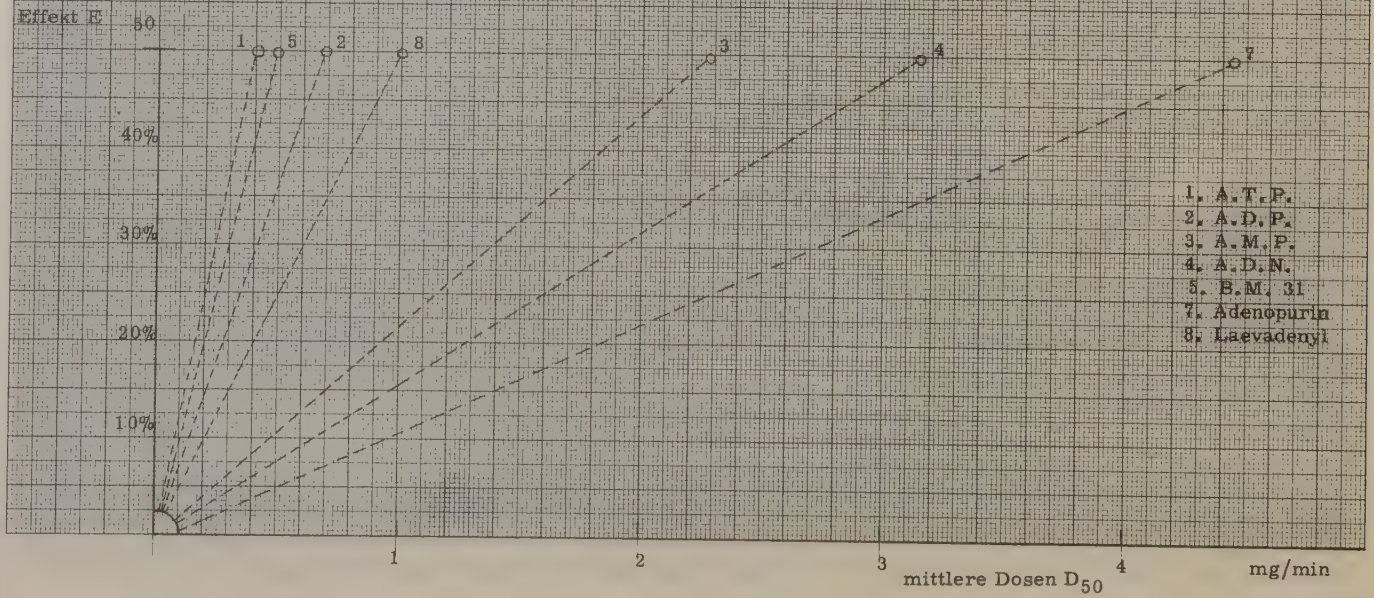


Abbildung 6:

Das Blutstromvolumen in der Wade unter intraarterieller Infusion von A.T.P. bei optimaler Dosierung und bei Überschreiten der optimaler Dosis.

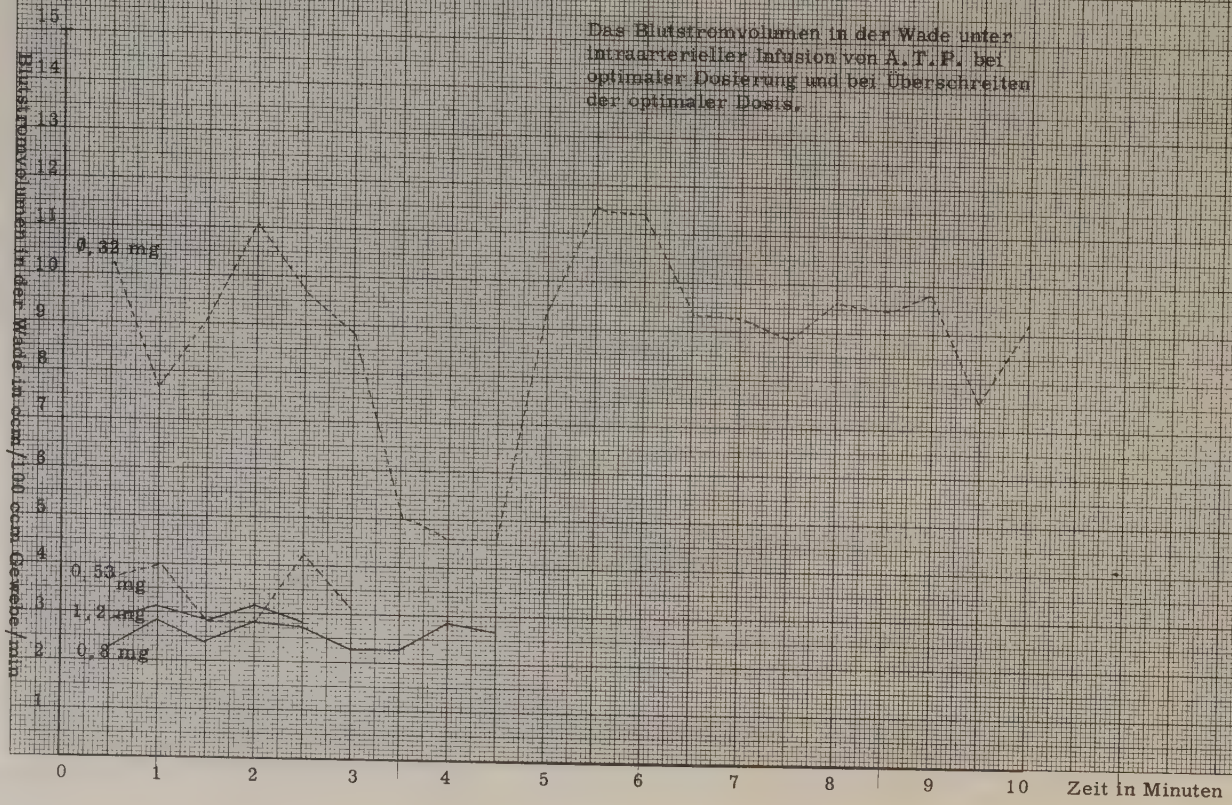
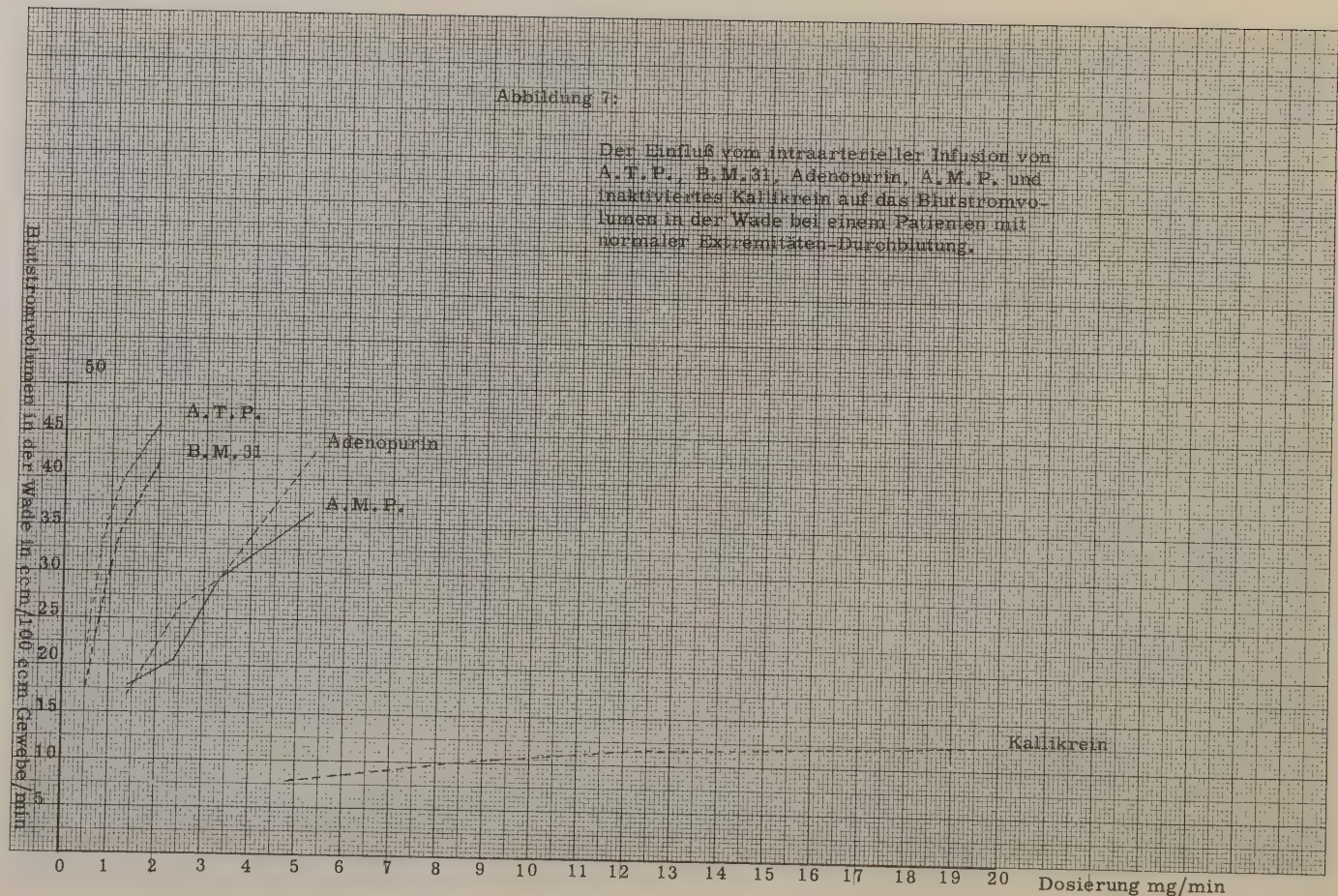


Abbildung 7:

Der Einfluß vom intraarterieller Infusion von A.T.P., B.M.31, Adenopurin, A.M.P. und inaktiviertes Kallikrein auf das Blutstromvolumen in der Wade bei einem Patienten mit normaler Extremitäten-Durchblutung.



XI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albaum, H., Brockly, N. Y., Rottino, A. and Hoffmann, G.T.: Effect of Adenylates on the Level of Adenosine - Triphosphate (ATP) in the Blood of normal persons and of patients with Hodgkin's disease. The Journal of Laboratory and Clinical Medizine 42, 255-260 (1953)

2. Albaum, H., Cayle, T. and Shapiro, A.: Blood Levels of Adenine nucleotides. The Journal of Clinical Investigation 30, 525 - 530 (1951)

3. Deuticke, H.J.: Über den Einfluß von Adenosin und Adenosinphosphorsäuren auf den isolierten Meerschweinchenuterus. Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 230. 537 (1932)

4. Drury, A.N.: Nucleic acid derivates and the heart beat. Journal of Physiology 74, 147 - 155 (1932)

5. Drury, A.N. and Szent-Györgyi, A.: The physilogical activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. Journal of Physiology 68, 213 (1929)

6. Drury, A.N. and Wedd, A.M.: The influence of adenosine and related compounds upon the coronary arteries in the perfused rabbit's heart. Journal of Physiology 70 (1930) - Proceedings of the Physiological Society July 5 (1930) 28-29

7. Embden, Gustav: Über Kreislaufwirkungen körpereigener Substanzen. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 167, 50 (1932)

8. Fleisch, A. und Domenjoz, R.: Die gefäßerweiternde Wirkung von Adenylsäure und Adenosintriphosphorsäure. Klinische Wochenschrift 38, 984 - 986 (1940)

9. Fleisch, A. und Sibul, I.: Über nutritive Kreislaufregulierung. II. Die Wirkung von intermediären Stoffwechselprodukten und anderen biochemischen Verbindungen. Pflügers Arch. für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 231, 787 (1933)

10. Fleisch, A. und Weger, P.: Die gefäßerweiternde Wirkung der phosphorylierten Stoffwechselprodukte. Pflügers Arch. für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere 239, 362 (1937)

11. Frost, Theresia: Untersuchungen über die gefäßerweiternde Wirkung von Adenylverbindungen bei intraarterieller Dauerinfusion. Dissertation 1958, aus der med. Pol. Klinik der Universität München.

12. Herbrand, W. und Jaeger, K.-H.: Das Adenylsäuresystem.
Editio Cantor K.G./Aulendorf in Württ. (1952)

13. Hess, Hans: Eine Methode zur Messung des Bluteinstroms in die Extremität.
Klin. Wschr. 32, 175 - 177 (1954)

14. Hess, Hans: Die Wirkung von Adenylverbindungen auf die Durchblutung des ruhenden Skelettmuskels des Menschen
Klin. Wschr. 33, 525 - 528 (1955)

15. Hess, Hans: Zur Behandlung peripherer organischer Durchblutungsstörungen.
Medizinischen Klinik 24, 1031 - 1033 (1956)

16. Hess, Hans: Neuere Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der obliterierenden Gefäßerkrankungen.
Habilitations-Arbeit 1957 aus der med. Pol. Klinik der Universität München

17. Rigler, R.: Über die Ursache der vermehrten Durchblutung des Muskels während der Arbeit.
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 167, 54 (1932)

18. Schoedel, W.: Die Wirkung der Muskel-Adenylsäure und chemisch verwandter Stoffe auf die Durchblutung des Skelettmuskels.
Pflügers Arch. für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere. 236, 93 (1935)

19. Wagenmann, U., Schmidt, E. und Taugner, R.: Vergleichende Untersuchungen über die Kreislauf- und Atmungswirkung der Adenosinkörper am wachen Hund.
Arch. für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 224, 416-425 (1955)

20. Wedd, Alfred M.: The action of Adenosine and certain related compounds on the coronary flow of the perfused heart of the rabbit.
The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics 41, 355 (1931)

21. Wolf, Mary and Berne Robert: Coronary Vasodilator Properties of Purine and Pyrimidine Derivates.
Circulation Research IV, 343 - 348 (1956)

22. Zierz, Paul und Paczynski, Ursula: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung peripherer Durchblutungsstörungen.
Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie 202, 369 - 383 (1956)

Lebenslauf

Am 25. März 1935 wurde ich im Babyal/Ambala, Indien, als Sohn des Dr. Baini Prashad Aggarwal und seiner Ehefrau Jagashwari Devi Aggarwal geboren. Bis zu meiner Abreise nach Deutschland verbrachte ich die Jahre im Elternhaus.

Von 1941 - 1945 besuchte ich die Volksschule in Babyal. Anschließend erfolte der Besuch der B.D. High School, Ambala (mittlere Reife) bis 1951, die mit der Matriculation Examination der Punjab Universität abgeschlossen wurde.

Von 1951 - 1953 studierte ich an der S.D. College Ambala Punjab Universität und machte dort meine Abschluß-Prüfung Intermediate (Science Faculty) Examination (Abitur).
Am 3. November 1953 begann ich mein medizinisches Studium an der Universität München.

Von September 1954 - Oktober 1954 besuchte ich zur Vervollständigung meiner Deutschkenntnisse einen Deutschkurs für Ausländer am Goethe-Institut in Bad Reichenhall, der mit einem Certifikat abschloß.

Nach Beendigung des 5. Semesters legte ich im April 1956 die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester hörte ich ebenfalls anschließend an der Universität München.

Am 30. Juli 1959 bestand ich mein medizinisches Staatsexamen.

München, im August 1959

Druck: Heidelberger Reprographie, A. Grosch